

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Rinvoq 15 mg retard tabletta** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek esetén, **tételes elszámolás alatt történő támogatását** kéri a következő meglévő indikációs ponton:

a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet **4. pontja** alapján:

Aktív, súlyos arthritis psoriaticában szenvedő beteg részére, amennyiben axiális érintettség esetén a BASDAI aktivitási index (0-100) átlaga több, mint 40, és kettő vagy több különböző nem szteroid gyulladásgátló maximális vagy tolerálható dózisban történő alkalmazása ellenére a betegség aktivitása igazoltan nem csökken, vagy perifériás érintettség esetén (aktivitási index 5,1 DAS28 érték felett) legalább 3 hónapig tartó DMARD terápia hatására (metotrexát, szulfaszalazin, ciklosporin, leflunomid) a betegség aktivitása igazoltan nem csökken

vagy súlyos bőrintettség esetén (PASI nagyobb, mint 15) reumatológus és bőrgyógyász szakorvos dokumentált közös döntését követően három hónapig, ezt követően kizárólag megfelelő válaszkészség (BASDAI index minimum relatív 50%-os csökkenése, vagy DAS28 aktivitási index csökkenése 3 hónap kezelést követően minimum 0,6 és 6 hónap kezelést követően minimum 1,2; vagy a PASI index minimum relatív 50%-os csökkenése) esetén a remisszió fennállásáig (készítményváltás lehetséges mellékhatás esetén)

- a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll alapján.

Folyamatos, egy éven túli kezelés alatt álló betegek esetén a betegség súlyosságát legkésőbb 12 havonta újra szükséges értékelni, tartós (legalább 6 hónapja tartó) stabil remisszió esetén a dózis csökkentése lehetséges, a kezelés felfüggeszthető.

A készítmény hatóanyaga, az L04AA44 ATC-kódú **upadacitinib**, mely jelenleg támogatott a 6/a1-es tételes ponton, rheumatoid arthritis indikációban.

A Rinvoq esetében támogatásba vételi eljárás van folyamatban atópiás dermatitis (AT011/470/2021) és spondylitis ankylopoetica indikációkban (AT011/276/2022).

A Rinvoq 15 mg retard tabletta alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Arthritis psoriatica

A RINVOQ aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerre (DMARD). A RINVOQ alkalmazható monoterápiaként vagy metotrexáttal kombinációban is.

Rheumatoid arthritis

A RINVOQ a közepesen súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritis kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerre (DMARD). A RINVOQ alkalmazható monoterápiaként vagy metotrexáttal kombinációban is.

Spondylitis ankylopoetica

A RINVOQ aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos terápiára.

Atópiás dermatitis

A RINVOQ a közepesen súlyos, súlyos atópiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb serdülőknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a kérelmezett indikáció az alkalmazási előírásban szereplőnél szűkebb betegkörre vonatkozik (korábban TNF-gátló kezelésben részesült betegek).

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Arthritis psoriaticában (PsA) szenvedő, felnőtt betegek, akik legalább egy biológia DMARD kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak rá	upadacitinib 15 mg napi 1x per os ±MTX	<ul style="list-style-type: none"> szekukinumab 300 mg az első 4 héten hetente, majd havonta 1x, s.c. ±MTX ixekizumab 1x 160 mg a 0. héten, majd 80 mg 1x minden 4. héten s.c. ±MTX tofacitinib napi 2x 5 mg per os +MTX 	<u>Klinikai vizsgálat:</u> ACR20 a 12. héten <u>Eggagd. elemzés:</u> PsARC válasz PASI HAQ-DI EQ-5D

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján. MTX: metotrexát, 7,5-25 mg hetente.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az arthritis psoriatica (PsA) kezelésére a konvencionális szintetikus betegségmódosító (csDMARD) kezelések (metotrexát, leflunomid, szulfaszalazin, ciklosporin) sikertelensége esetén az ajánlások a célzott DMARD terápiákat javasolják, melyek lehetnek:

Biológiai DMARD-ok (bDMARD):

- TNF-gátlók: adalimumab, infliximab, etanercept, golumimab, certolizumab-pegol;
- IL-17 gátlók: szekukinumab, ixekizumab;
- IL-12/23 gátló: ustekinumab;
- IL-23 gátlók: guszelkumab és rizankizumab;

Célzott szintetikus DMARD-ok (tsDMARD)

- JAK-gátló: tofacitinib és a kérelmezett upadacitinib;
- PDE4-gátló: apremilast;
- CTLA4-Ig: abatacept.

Hazai szakmai irányelv 2011 és 2013 között volt hatályban, így alább a legfrissebb nemzetközi ajánlásokat mutatjuk be, melyekben közös, hogy nem egyesével a hatóanyagokra, hanem a hatóanyag-csoportokra vonatkoznak, így az upadacitinib esetében a JAK-gátlókra vagy a tofacitinibre érvényes ajánlásokat fogjuk bemutatni.

Az EULAR (European League Against Rheumatism) 2019-es ajánlása a JAK-gátlókat, ahová a kérelmezett upadacitinib is tartozik, az egyéb bDMARD-ok hatástalansága vagy intoleranciája esetén javasolja elsősorban perifériás érintettség esetén (B szintű ajánlás, 1b evidencia).

Az ACR/NPF (American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation) 2019-es ajánlása a TNF-gátlók hatástalansága esetén alacsony fokozatú ajánlással az interleukin-gátlókat preferálja követő terápiaként a tofacitinibbel szemben.

A GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) legfrissebb, 2021-es ajánlása egyformán magas fokozaton ajánlja a TNF-, az IL-17-, az IL-23 és a JAK-gátló kezeléseket. **A Téf kiemeli**, hogy a GRAPPA ajánlás hangsúlyozza, hogy az elérhető orvosi bizonyítékok alapján az egyes hatóanyag-csoportok között terápiás rangsor nem állítható fel biztonsággal.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A csDMARD-okra nem reagáló betegek esetében az alábbi kezelések érhetők el hazánkban támogatott formában: etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, szekukinumab, ixekizumab és tofacitinib. A hatályos finanszírozási eljárásrend megkülönbözteti a célzott kezeléseket, első célzott kezelésként a TNF-gátlókat (elsősorban adalimumab vagy infliximab), majd hatástalanság vagy intolerancia esetén másik TNF-gátlót (etanercept, golimumab) vagy IL-17 gátlókat (szekukinumab, ixekizumab), esetleg a JAK-gátló tofacitinibet javasolja.

A Kérelmező az **upadacitinib helyét** a terápiás algoritmusban a másik finanszírozott JAK-gátló tofacitinibbel egy vonalban, **második biológiai kezelésként jelölte meg**.

A Téf felhívja a figyelmet, hogy támogatásba vételi eljárása van folyamatban az IL-23-gátló guselkumabnak (Tremfya, AT011/302/2021), illetve a szintén IL-23-gátló rizankizumabnak is (Skyrizi, AT011/283/2022).

Az OGYÉI/20971-4/2021 és az OGYÉI/42806-3/2022 iktatószámú NEAK adatkérések eredményei alapján a biológiai terápiát váltó betegek nem másik TNF-gátlóra, hanem IL-17 gátlóra váltanak inkább.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a szekukinumab (Cosentyx), az ixekizumab (Taltz) és a tofacitinib (Xeljanz) kezelések a komparátor terápiák.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével **megfelelő**.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia a betegség tüneteit csökkenti.

A pivotális vizsgálatok a SELECT-PsA 1-es (n=1705) és a SELECT-PsA 2-es (n=642) vizsgálatok voltak. Mindkét vizsgálat fázis III-as, randomizált, kettősvak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálat volt, melyekbe közepesen súlyos-súlyos PsA-ban szenvedő felnőtt betegeket vontak be. Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban a 12. hétre ACR20 választ elérő betegek aránya volt. Mindkét vizsgálatban a kettősvak periódus 24 hetes volt, ezt követően a placebo karok betegei upadacitinibre válhattak. A vizsgálat hosszútávú kiterjesztése folyamatban van.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy mindkét vizsgálatban megengedett volt a kiegészítő csDMARD kezelés (főként metotrexát).

A SELECT-PsA 1-be olyan beteget vontak be, akik nem reagáltak megfelelően legalább egy **nem biológiai** DMARD-kezelésre, vagy nem tolerálták azt. A vizsgálatban a napi 15 mg és 30 mg upadacitinibet a placebo mellett adalimumab-kezeléssel is összehasonlították (non-inferioritás vizsgálat).

A SELECT-PsA 2-be olyan beteget vontak be, akik nem reagáltak megfelelően legalább egy **biológiai** DMARD-kezelésre vagy nem tolerálták azt.

A 15 mg-os upadacitinib mindkét vizsgálatban szuperiornak bizonyult a placebohoz képest a 12 hetes ACR20 válasz tekintetében (SELECT-PsA 1: 70,6% vs. 36,2%; SELECT-PsA 2: 56,9% vs. 24,1%), illetve a vizsgálatok másodlagos végpontjain (HAQ-DI, PASI-75, minimális betegségaktivitás elérése) is. A SELECT-PsA 1 vizsgálatban a 15 mg-os upadacitinib non-inferiornak bizonyult az adalimumabhoz képest a 12 hetes ACR20 válasz tekintetében.

4.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásossági adatok egy nem publikált hálózatos metaanalízisből (NMA) származnak. Az NMA külön kezeli a biológiai terápiában még nem részesült betegeket és azokat, akik már kaptak biológiai kezelést. Külön kerültek elemzésre a 12 hetes és a 24 hetes válaszok az alábbi végpontokon: ACR20/50/70, PsARC, HAQ-DI a PsARC válasz függvényében, PASI50/75/90.

A biológiai kezeléssel szemben naív betegek esetében a 12 hetes PsARC válasz esetében az upadacitinib hatásosabbnak bizonyult a tofacitinibnél, míg a szekukinumab hatásosabbnak bizonyult az upadacitinibél a PASI 75 válasz 12 hetes értékelése során.

A kérelmezett indikációban releváns, biológiai kezelésben már korábban részesült betegek esetében szignifikáns különbséget a 12 hetes PASI 75 válasz esetében találtak az NMA készítői az upadacitinib javára a tofacitinibbel szemben.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az elemzés nem terjedt ki a kezelések biztonságossági profiljának összehasonlítására.

Az abszolút kockázat-csökkenés jellemzéséhez a minimálisan kezelni szükséges betegszám/kezelési idő számítása nehézségekbe ütközik az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani modellben a SELECT-PsA 1 és 2 vizsgálatok populációinak megfeleltethető betegkör került elemzésre.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a modellezett populáció tágabb, mint a kérelmezett betegkör, ugyanis a biológiai terápiában korábban nem részesült betegek is részei az egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő betegkörnek, a készítmény alkalmazási előírásában szereplő teljes indikációs kört reprezentálva.

A TéF kiemeli, hogy a kérelmezett indikációban (TNF-gátló kezelés hatástalanságát vagy intoleranciáját követő kezelés) a SELECT-PsA 2 vizsgálat betegei tekinthetők releváns populációnak.

A kezelés eredményességének mérőszámai a modellben a PsARC-válasz, a funkciót jellemző HAQ-DI pontszám és a bőrtüneteket jellemző PASI 50/75/90 válaszok. A kezelésspecifikus hatásossági inputokat a fent említett NMA-ból nyerték, a hasznossági adatok pedig a SELECT-PsA 1 és 2 vizsgálatokban felvett EQ-5D értékekből származnak.

A modell a nemkívánatos eseményeket a hasznosságok vonatkozásában nem veszi figyelembe.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az upadacitinib terápia alapesetben a szekukinumab, illetve az ixekizumab és tofacitinib terápiákkal kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban 48,5 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, SELECT-PsA 1 és SELECT-PsA 2 vizsgálatok mintáját alapul véve készítették el, mely azonban tágabb, mint a kérelmezett indikáció betegköre.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai NMA-ból és szekunder forrásokból származnak, a hasznossági adatok az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatokból (SELECT-PsA 1 és SELECT-PsA 2) és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok és a további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az upadacitinib terápia esetében alacsonyabb egészségnyereséget (-0,18 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a szekukinumab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 48,5 éves időtávon. Ennek megfelelően az upadacitinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY). Az upadacitinib alacsonyabb QALY és költségmegtakarítás mellett költséghatékony is lehet a szekukinumabbal szemben, azonban a negatív TEM miatt a küszöbérték nem határozható meg. Az elemzés eredményei alapján ugyanakkor a szekukinumab esetén meghatározható a TEM (0,027), így a vonatkozó költséghatékonyági küszöbérték az egy főre jutó GDP másfélszerese, mely alapján a szekukinumab nem tekinthető költséghatékonyan az upadacitinibvel szemben, ebből kifolyólag az upadacitinib költséghatékony terápiának tekinthető az elemzés eredményei alapján a szekukinumab komparátorral összehasonlítva.

Az elemzés az ixekizumab komparátorral szemben az upadacitinib esetén alacsonyabb egészségnyereséget (-0,03 QALY) és megtakarítást (XXX Ft) számszerűsít, mely alapján az ICER értéke XXX Ft/QALY, a szekukinumabbal történő összehasonlításhoz hasonlóan, az upadacitinib költséghatékonyan tekinthető az ixekizumabbal szemben.

A tofacitinibvel összehasonlítva többlet-egészségnyereség (0,01 QALY) és többletköltség (XXX Ft) várható, az ICER értéke XXX Ft/QALY, mely meghaladja a releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéket (TEM=0,002). A hazai

körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX%.

Az upadacitinib terápia által elért többlet-egészségnyereség/egészségveszteség forrása a terápián eltöltött idő; a várható többlet-költségek/megtakarítások forrása pedig döntően az upadacitinib költsége.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám az upadacitinib terápia esetében (rendre 3%, 8%, 10%, 13%-os várható piaci részesedés mellett) az 1., 2., 3., és 4. év végére 45, 140, 180 és 240 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Rinvoq listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, terápiás költsége évente XXX Ft. A szekukinumab gyógyszeres kezelés költsége az első évben XXX Ft, a második évtől évente XXX Ft, míg emelt dózis mellett rendre XXX Ft és XXX Ft. Az ixekizumab terápia költsége az első évben XXX Ft, a második évtől évi XXX Ft, míg emelt dózis mellett rendre XXX Ft és XXX Ft. A tofacitinib esetén évente XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az upadacitinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A komparátor terápiák költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy a hazai finanszírozási eljárásrend szerint kezelésbe vonható populáció szűkebb, mint a készítmény indikációs köre szerint meghatározott betegkör, azonban az egészség-gazdaságtani elemzés a teljes populációra vonatkozik, melybe beletartoznak a biológiai terápia naiv betegek is.

A relatív hatásosságra vonatkozó adatok indirekt összehasonlításból származnak, azonban a Kérelmező által bemutatott NMA-ban a korábban biológiai kezelésben részesült populációban nem volt szignifikáns különbség az upadacitinib és a komparátorok között, kivéve a tofacitinibbel szemben a PASI válaszok tekintetében. **A TÉF felhívja a figyelmet**, hogy az elemzés nem terjedt ki a kezelések biztonságossági profiljának összehasonlítására.

Az upadacitinib pivotális vizsgálataiban a készítmény hatását a gerincet érintő PsA tüneteire csak a statisztikai tesztelésben nem szereplő végpontokon vizsgálták, emiatt a NICE csak perifériás túlsúlyú PsA-ban javasolja a készítményt.

A pivotális vizsgálatokban az axiális érintettséget jellemző BASDAI és ASDAS pontszámok, illetve a relatív hatásosság elemzése során elsődlegesen jellemzett PsARC válasz a statisztikai tesztelési hierarchiában nem szereplő végpontok voltak. A kezelés hatását a radiológiai progresszióra csak a biológiai kezelés-naív betegek esetében vizsgálták.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai adatok egy része (HAQ-DI pontszámok, PsARC válasz a szekukinumab esetében) a választott komparátorokkal való összehasonlítás esetében nem a bemutatott NMA-ból származik, hanem külső adatokból származtatták azokat az elemzés készítői, melyek forrásai nem minden esetben azonosíthatók.

A JAK-gátlók esetében a PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) vizsgálatot indított, mely folyamatban van: a készítmények kardiovaszkuláris rizikóját vizsgálják reumatológiai kórképekben.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Kérelmező a költséghatékonysági elemzés utolsó fejezetében részletesen bemutatta az azonosított limitációkat, mellyel kapcsolatban a Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az elemzés korlátainak bemutatása helyes, szükséges és támogatandó gyakorlat a jövőbeli technológia-értékelésekre nézve is.

A Kérelmező a következő limitációkat azonosította:

- direkt összehasonlító vizsgálatok hiánya a kérelmezett indikációnak megfelelő betegkörben a hazai gyakorlatnak megfelelő terápiákra vonatkozóan
- HAQ-DI adatok publikusságának hiánya a korábbi beadványokban
- AE adatok elérhetőségének korlátai, a mellékhatások egészségnyereségre gyakorolt hatása nem került modellezésre
- bizonytalanságot jelenthet, hogy a kezelésmegszakítási arányok azonosak rövid és hosszútávon, illetve a terápiák között
- nem került számszerűsítésre az egyes kezelések alkalmazási módjainak egészségnyereségre gyakorolt hatása

A Technológia-értékelő Főosztály a fenti limitációkat elfogadja, és a következőkkel egészíti ki a Kérelmező felsorolását.

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a kérelmezett indikációnak megfelelő betegkör szűkebb, mint az elemzés betegpopulációja, mely nem számszerűsíthető, jelentős limitáció. Tekintettel arra, hogy a kérelmezett indikációnak megfelelő alcsoportra nem készült külön elemzés, ennek megfelelően a terápia költséghatékonysága sem megítélhető.

Az elemzés további limitációja, annak időtávja. Tekintettel a modellezett betegpopuláció átlagéletkorára és az ebben az életkorban (51 év) várható élettartamra (26,7 év) a Téf rövidebb időtávon való vizsgálódást is relevánsnak tart. Rövidebb, 10-30 éves időtávon az upadacitinib költséghatékonynak tekinthető a szekukinumabbal és az ixekizumabbal szemben, ugyanakkor

a tofacitinibbel összehasonlítva az ICER meghaladja a költséghatékonysági küszöbértéket minden vizsgált időtávon, 10 éves időtávon dominált kezelési stratégia a tofacitinib által.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az elemzésben felhasznált klinikai adatok egy része (HAQ-DI pontszámok, PsARC válasz a szekukinumab esetében) a választott komparátorokkal való összehasonlítás esetében nem a bemutatott NMA-ból származik, hanem külső adatokból származtatták azokat az elemzés készítői, melyek forrásai nem minden esetben azonosíthatók. A limitáció nem számszerűsíthető, ugyanakkor a jelen elemzés korábban említett korlátaiból, illetve a kérelmezett indikációnak megfelelő betegkörre vonatkozó relevanciájából adódóan a költséghatékonysági konklúziójára nézve nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további, nem számszerűsíthető, ugyanakkor valószínűleg nem jelentős limitációja, hogy a Kérelmező a York-i modell feltételezései alapján a PSO társbetegséggel rendelkező betegek arányát 50%-nak becsüli, melyen belül 25-25%-os megoszlást feltételez az enyhe és a közepesen súlyos vagy súlyos tünetekkel rendelkező betegek között. Ezen betegcsoport esetén az eltérő dozírozás miatt a szekukinumab kezelés terápiás költsége duplájára nő. Tekintettel arra, hogy a SELECT-PsA 2-ben, a kérelmezett indikációnak megfeleltethető betegpopulációban a BSA-PsO>3%-ot elérő betegek aránya 61,2% volt. A Kérelmező 50%-os becslése ezek alapján konzervatívnak tekinthető.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a komparátor hatóanyagok esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, mely során ugyanakkor a publikus listaárral megegyező egységár alakult ki.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi továbbá, hogy támogatásba vételi eljárása van folyamatban az IL-23-gátló guselkumabnak (Tremfya, AT011/302/2021), illetve a szintén IL-23-gátló rizankizumabnak is (Skyrizi, AT011/283/2022).

A költségvetési hatás elemzés limitációja, hogy a becsült megtakarítás abból származik, hogy a Kérelmező a közepesen súlyos és súlyos PSO-betegek arányát a költségvetési hatás elemzésben 50%-nak vette (a York-i modell alapján). A SELECT-PsA 1-ben ez az arány 49,6% volt, míg a SELECT-PsA 2-ben, a kérelmezett indikációnak megfeleltethető betegpopulációban a BSA-PsO>3%-ot elérő betegek aránya 61,2% volt. A BIM inputjait módosítva, 61,2%-nak feltételezve az emelt dózist igénylő betegek arányát, a megtakarítás mértéke akár XXX Ft is lehet.

8. Nemzetközi kitekintés

IQWiG és G-BA: két külön betegcsoportot vizsgáltak, a biológiai terápia-naiv betegekben az adalimumabbal szemben számottevő mértékű klinikai többletelőnyt feltételeztek (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen). Az eredeti IQWiG jelentésben még kismértékű volt a megállapított előny, azonban a G-BA végül számottevő mértékű előnyt állapított meg. A korábban biológiai kezelést kapott betegekben a klinikai többletelőnyt direkt összehasonlítás hiányában nem találták igazoltnak.

HAS: A terápiás palettán a helyét a TNF-gátlókat követő kezelési vonalban jelölték meg. A terápia nyújtotta klinikai előnyt jelentősnek (SMR: important), viszont a terápia nyújtotta többletelőnyt a meglévő kezeléséhez képest nem tartották igazoltnak (ASMR V; absence).

NICE: Befogadásra javasolták, azon betegek számára, akiknél a PsA perifériás érintettségű, és legalább 3 duzzadt/érzékeny ízületük van, legalább két csDMARD és egy bDMARD hatástalansága vagy utóbbi helyett a TNF-gátlók kontraindikációja esetén, amennyiben a cég az árkedvezményt tartani tudja. Az NMA eredményei szerint mind a biológiai naív, mind a korábban biológiai kezelésben részesült populációkban az upadacitinib hatásossága hasonló volt a komparátorokéhoz, azonban a széles kredibilitási intervallumok miatt **definitív konklúzió megalapozására az NMA eredményei nem alkalmasak**. Ennek ellenére, a bizottság elismerte, hogy a rendelkezésre álló klinikai adatokból a cég által elkészítettnél jobb minőségű indirekt összehasonlítás nem végezhető el.

SMC: Szűkített indikációban javasolták befogadásra, csak a legalább 2 csDMARD kezeléssel átesett betegek számára.

CADTH: Feltételekkel javasolták befogadásra, nem kerülhet többre, mint a többi biológiai kezelés és egyéb bDMARD-dal vagy JAK-gátlóval nem adható együtt.

NCPE: Gyorsított értékelést követően nem javasolták befogadásra, de az ár nem publikus mértékű csökkentését követően befogadták.

9. Konklúzió

„A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TEF által javasolt besorolása szerint **az upadacitinib** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte nem megállapítható** a **szekukinumab/ixekizumab/tofacitinib** komparátorokhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **12 hetes ACR20 válasz** végponton. Ezt alacsony evidencia szintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.”

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, a jelenlegi terápiákhoz képest nem azonosítható a betegek között olyan alcsoport, ahol a klinikai többletelőny megfelelő minőségű bizonyítékokkal igazolható lenne, a terápiának elsősorban választékbővítő szerepe lehet a terápiás palettán.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az upadacitinib alkalmazásával költségmegtakarítás és alacsonyabb mértékű egészségnyereség várható a szekukinumab és ixekizumab komparátorokkal szemben, míg többletköltséget és többlet-egészségnyereséget a tofacitinibbel szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés megfelelősége nem ítéhető meg tekintettel arra, hogy az igazolt klinikai többletelőny megléte nem megállapítható. A benyújtott elemzés alapján a szekukinumab és ixekizumab komparátorokkal szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony a vizsgált betegcsoportban, mely azonban tágabb, mint a kérelmezett indikáció betegköre. Az upadacitinib a tofacitinibbel szemben nem költséghatékony. A



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Levél cím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

kérelmezői alapeset alapján tofacitinibbel összehasonlítva hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges az upadacitinib költséghatékonyságának igazolásához. A Kérelmező számításai alapján az upadacitinib társadalombiztosítási támogatásba vétele megtakarítást eredményez a finanszírozó részére, melynek való életben történő realizálását bizonytalanság terheli.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- a kérelmezett betegkör szűkebb, mint az elemzés populációja, azonban al csoport-elemzés nem került bemutatásra;
- a relatív hatásosságot jellemző adatok indirekt összehasonlításból származnak.